

# В ПОМОЩЬ РАБОТНИКУ ПЕРВОГО СТОЛА

М.М. Сачек, А.И. Малаш

## МЕСТО ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КАРДИОЛОГИИ

Витебский государственный  
медицинский университет

*В обзоре рассматривается современный взгляд на механизм действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, клинико-фармакологические эффекты. Приводятся доказательства клинической эффективности и безопасности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в кардиологической практике для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.*

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. В 1996 году в мире от ССЗ умерло 15 миллионов людей и по прогнозам экспертов к 2020 году эта цифра может достичь 25 миллионов [1].

По сравнению с 2007 г., в Республике Беларусь наблюдается увеличение показателя общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК): рост уровня общей заболеваемости острых и хронических форм ИБС. Доля БСК в структуре общей смертности населения в 2008 году составила 52,6% (2007г. – 52,87%) [2].

В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного артериального давления (АД), курения.

По данным ВОЗ, наибольший вклад в риск внезапной смерти вносят три основных фактора риска: артериальная ги-

пертензия, гиперхолестеринемия (дислипидемия) и курение [1].

Дислипидемия - дисбаланс содержания в крови «плохих» (холестерин, липиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды) и «хороших» (липиды высокой плотности) жировых фракций в сторону увеличения первых и/или снижения последних.

В крупных эпидемиологических исследованиях – Фремингемское, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) была выявлена прямая корреляция между уровнями общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови и смертностью от ИБС [3]. За исключением небольшого числа лиц с наследственной гиперхолестеринемией, уровень холестерина, как правило, связан с неправильным питанием.

Для сбалансированного питания необходимо употреблять большое количество фруктов и овощей, здоровые сорта хлеба, постное мясо, рыбу и бобовые, наряду с продуктами с низким содержанием жиров или без него. Следует использовать мягкий маргарин, подсолнечное, кукурузное, рапсовое или оливковое масла. Общее содержание жиров должно быть не более 30% общего энергетического состава, а содержание насыщенных жиров не должно превышать 1/3 всех потребляемых жиров.

Многолетний клинический опыт свидетельствует об уникальных свойствах омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), способствующих снижению риска ССЗ и их осложнений.

Уже более 30 лет тому назад группа датских исследователей предположила, что низкая заболеваемость сердечно-сосудистой патологией эскимосов Гренландии связана с высоким потреблением ими глубоководной морской рыбы и морепродуктов [4]. Сегодня доказана прямая связь между уровнем заболеваемости и смертности от ИБС и потреблением морепродуктов, содержащих в большом количестве омега-3 ПНЖК [5.]

### Механизм действия омега-3 ПНЖК

Полиненасыщенные жирные кислоты подразделяются на 4 класса: омега-3, омега-6, омега-7 и омега-9 (положение первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы). В организме животных не синтезируются линолевая (омега-6 ПНЖК) и альфа-линоленовая (омега-3 ПНЖК) жирные кислоты, и поэтому их называют незаменимыми, а в организм они должны поступать с пищей. В организме из линоленовой жирной кислоты синтезируется арахидоновая, а из альфа-линоленовой – эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты. В клетках животных синтезируется только олеиновая жирная кислота (омега-9). ПНЖК участвуют в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе биологически активных веществ: простаглин-3, простаглин-2, лейкотриенов, тромбоксанов [6, 7].

Основным представителем омега-6 ПНЖК является арахидоновая кислота, которая входит в состав фосфолипидов клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Свободная арахидоновая кислота быстро метаболизируется, превращаясь в простагландины и тромбоксаны. При недостаточном поступлении в организм омега-3 ПНЖК арахидоновая кислота вступает в конкурентный синтез эйкозаноидов, в то время как при достаточном их поступлении омега-3 ПНЖК вытесняют арахидоновую кислоту и вступают в конкурентное замещение ее в фосфолипидах клеточных мембран. Функциональные свойства биологически активных веществ, синтезируемых из омега-6 и из омега-3 ПНЖК, противоположны. Образующийся из омега-3 ПНЖК простаглин-3 оказывает вазодилатацию, а тромбоксан 3 - выраженный антиагрегантный эффект, в то время как простаглин-2 и тромбоксан 2 (синтезируются из омега-6 ПНЖК) вызывают вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Противоположные эффекты установлены и для лейкотриенов: лейкотриен (лейкотриен серии 5), синтезируемый из омега-3 ПНЖК, оказывает выраженный противовоспалительный эффект, в то время как лейкотриен (лейкот-

риен серии 4), синтезируемый из омега-6 ПНЖК, не влияет на процессы воспаления, а в ряде случаев потенцирует развитие воспалительных реакций [8-13].

При длительно сохраняющемся дефиците ПНЖК класса омега-3 и омега-6 постепенно формируется образование ПНЖК класса омега-6 из олеиновой жирной кислоты и, в конечном итоге, синтезирующийся тромбоксан способствует повышению АД и усилению агрегации тромбоцитов [14].

Омега-3 ПНЖК оказывают антиаритмический и антифибрилляторный эффекты. Фосфолипиды, содержащие омега-3 ПНЖК, способны встраиваться в мембраны клеток миокарда вблизи трансмембранных ионных каналов, изменяя их конфигурацию для ионов натрия и вызывая их блокаду. На этом фоне активируется кальций-магниевый обмен. Трансмембранное действие омега-3 ПНЖК реализуется в виде удлинения абсолютного рефрактерного периода и сокращения относительного рефрактерного периода миокарда, напоминающая эффект антиаритмических средств 3 класса [15 - 18].

Омега-3 ПНЖК снижают содержание триглицеридов плазмы крови за счет частичного подавления секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) печеночными клетками и усиления катаболизма хиломикронов в плазме крови [19-21]. Доказано наличие дозозависимого эффекта в снижении их содержания. Высокие дозы омега-3 ПНЖК (4 г в день) вызывают снижение триглицеридов в крови на 25%-30% [22].

Механизм антиатерогенного действия омега-3 ПНЖК (при отсутствии влияния их на уровень холестерина) связывают с влиянием на метаболизм молекул адгезии (VCAM-1, ICAM – 1, E-селектина), в частности, на образование их растворимых форм и метаболизм медиаторов воспаления. Не исключается, что антиатерогенное действие связано с замещением арахидоновой кислоты в составе фосфолипидов мембраны клеток или с торможением агрегации тромбоцитов в результате влияния на липидные свойства рецепторов с тромбоксаном A<sub>2</sub>/простаглин-2 [23].

## Побочные эффекты омега-3 ПНЖК

Длительный прием омега-3 ПНЖК в дозах от 1,0 г до 3,0 г в большинстве

случаев хорошо переносится (таблица-1) [24].

Таблица 1 – Риск возникновения побочных действий при приеме омега-3 ПНЖК [Harris W.S et al., 1997]

Побочные действия	Дозы препарата (в сутки)		
	до 1 г	1 – 3 г	> 3 г
Желудочно-кишечные расстройства	очень низкий	умеренный	умеренный
Кровотечения (клинически выраженные)	очень низкий	очень низкий	низкий
Рыбный привкус	низкий	умеренный	вероятный
Увеличение гипергликемии*	очень низкий	низкий	умеренный
Увеличение содержания липопротеинов низкой плотности**	очень низкий	умеренный	вероятный

Примечание:

\*- у больных с сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе

\*\* - у больных с гипертриглицеридемией

При наличии индивидуальной непереносимости рыбных продуктов возможны аллергические реакции на омега-3 ПНЖК. Однако, с осторожностью следует назначать эти препараты пациентам, страдающим сахарным диабетом, с повышенным риском развития кровотечений или с высоким исходным уровнем липопротеинов низкой плотности.

В настоящее время увеличилась угроза загрязнения морей и океанов потенциально опасными продуктами - солями тяжелых металлов, метилртутью, диоксинами, полихлоринатными бифенилами. Попадание в организм солей тяжелых металлов может привести к нарушению функции центральной нервной системы и другим нарушениям. Поэтому некоторыми регуляторными органами рекомендуется ограничить применение определенных видов морепродуктов, увеличив потребление омега-3 ПНЖК в виде препаратов [25.]

## Взаимодействие с лекарственными средствами

При сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами отмечается усиление эффекта обеих групп лекарственных средств. На фоне лечения инсулином усиливается гипогликемизирующее действие и снижается инсулинорезистентность. Ослабление гипогликемизирующего действия установлено при совместном применении с

тиазолидиндионами за счет конкуренции за PPAR $\gamma$  – рецептор. Потенцирование противовоспалительного действия возможно при совместном применении с ацетилсалициловой кислотой, что обусловлено образованием гидроперекисей ПНЖК [26].

## Доказательная база применения омега-3 ПНЖК

Интерес практической медицины к эссенциальным ПНЖК возник после проведения эпидемиологических исследований, продемонстрировавших необычайно низкую распространенность инфаркта миокарда (ИМ) и атеросклероза у эскимосов острова Гренландия по сравнению с сопоставимыми по полу и возрасту группами населения континентальной Европы [27-29]. Bang H.O. et al. [30] предположили, что это может быть связано с высоким потреблением с пищей жира рыб и морских млекопитающих, содержащих омега-3 ПНЖК. Взаимосвязь между количеством потребляемых морепродуктов и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подтвердилась и на жителях Японии [31, 32], и при исследовании жирнокислотного состава ЛПНП у коренных жителей Чукотки [33]. Кроме того, было замечено, что у эскимосов очень редко встречаются аутоиммунные и воспалительные заболевания типа бронхиальной астмы, ревматоидного

артрита, псориаза, сахарного диабета I типа и полностью отсутствует рассеянный склероз [34].

Клиническое применение препаратов омега-3 ПНЖК показало их значительную эффективность в лечении больных с ССЗ. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование “The Lyon Diet Heart Study”, включавшее 4233 обследованных, было прекращено в связи с очевидным эффектом: у лиц, получавших диету с повышенным содержанием омега-3 ПНЖК, частота внезапной коронарной смерти снизилась на 59 % по сравнению с лицами, не принимавшими ПНЖК [35].

Включение в рацион жирной рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее 5 раз в неделю, способствует снижению риска инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ИБС, что вытекает из результатов большого эпидемиологического исследования по изучению состояния здоровья медицинских сестер в США (*Nurses Health Study*).

Согласно результатам рандомизированного исследования *GISSI-Prevenzione* (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopzavvivenza nell’ Infarto miocardico Prevenzione), в котором приняли участие 11324 пациента в 172 центрах Италии, установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в группе, получавшей омега-3 ПНЖК в дозе 1 г в сутки, в дополнение к стандартной терапии, имеет место снижение общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой на 30%, внезапной смерти на 45% [36, 37].

В докладе Группы экспертов по внезапной смерти Европейского общества кардиологов [38] был опубликован анализ исследований, на основании которого сделано заключение, что среди других лечебных воздействий, используемых после ИМ, наименьший относительный риск внезапной смерти – 0,70 – 0,71, достигается при применении статинов и омега-3 ПНЖК. Из результатов исследования *GISSI* следовало, что эффективность омега-3 ПНЖК в снижении внезапной сердечной смерти не зависела от их воздействия на уровень липидов, т.к. требуемая для гипополипидемического эффекта доза омега-3

ПНЖК –  $\geq 4$  г/сут не использовалась в исследовании *GISSI*. В исследовании Calo L. с соавт. (2005) показано, что применение омега-3 ПНЖК (Омакор 2 г/сутки за 5 дней до операции) во время госпитализации пациентов, направленных на аорто-коронарное шунтирование, значительно снизило частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (абсолютное снижение риска – 18,1%; относительное снижение риска – 54,4%) и привело к сокращению периода пребывания в стационаре [39].

Исследование *OCEAN* (Omacor Carotid Endarterectomy intervention Trial, 121 пациент) доказало, что омега-3 ПНЖК поступают в каротидные бляшки и вызывают изменения, указывающие на повышение стабильности бляшки, а также способны уменьшить экспрессию воспалительных медиаторов в бляшке [40].

В 2008 году закончилось рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование *GISSI – HF* у больных с сердечной недостаточностью, которые получали 1 г омега-3 ПНЖК (n=3494) или плацебо (n=3481) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет и продемонстрировавшее достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимавших Омакор [41].

Обобщив результаты эпидемиологических, обсервационных, рандомизированных исследований, Американская Ассоциация кардиологов сформулировала три основные рекомендации приема омега-3 ПНЖК:

- лица без ИБС должны употреблять в пищу рыбу не менее 2 раз в неделю (рекомендуются жирные сорта холодноводной рыбы, преимущественно в вареном и/или запеченном виде), это соответствует 0,7 – 0,8 г омега-3 ПНЖК в сутки; кроме того, они должны употреблять растительные масла и продукты, богатые  $\alpha$ -линоленовой кислотой (льняное, рапсовое, соевое масла; льняные семена и гречки орехи; соевые бобы и тофу; темно-зеленые листовные овощи); (уровень доказательств В);

- пациентам с ИБС необходимо принимать около 1 г/сут ЭПК и ДГК, в ос-

новном из жира морских рыб. Вопрос о приеме добавок решается совместно с врачом; (уровень доказательств А);

- больным с гипертриглицеридемией следует принимать 2 – 4 г/сут ЭПК и ДГК в виде капсул. Это может привести к снижению уровня триглицеридов на 20 – 40 % (уровень доказательств А);

- больные с высоким риском внезапной смерти после инфаркта миокарда должны принимать около 1 г омега-3 ПНЖК в сутки (уровень доказательств А) [42].

Прием лекарственных препаратов омега 3 ПНЖК рекомендован также Всероссийским научным обществом кардиологов (рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», 2009 г.).

У нас в стране есть средства, содержащие омега-3 ПНЖК. Большинство из них зарегистрированы как биологически активные добавки (БАД) (Эйконол, Витрум кардио, Атероблок), единственным лекарственным средством является Омакор.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий спектр клинико-фармакологических эффектов омега-3 ПНЖК, включающий способность препятствовать развитию воспаления, образованию тромбов, нарушению сердечного ритма, а также положительное влияние на липидный обмен, при этом физиологичность и неоспоримые доказательства эффективности и безопасности, позволяют рекомендовать их активное применение для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. IV пересмотр. – Москва, 2009 – 82 с.
2. Мрочек, А.Г. День профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Мрочек [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://minzdrav.by/med>. – Дата доступа: 01.03.09.
3. Недогода, С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины/ С.В. Недогода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(1).
4. Dyerberg, J. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimoes/ J. Dyerberg, H.O. Bang, N. Hjerne // Amer. J. Clin. Nutr. – 1975. – Vol. 28. – P. 958 – 966.
5. Lee, K.W. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease / K.W. Lee, G.Y.H. Lip // Q.J. Med. – 2003. – N.96. – P.465 – 480.
6. Титов, В. Н. Атеросклероз – патология полиеновых жирных кислот / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – №1. – С. 3 – 9.
7. Linn, D.S. Metabolism of polyunsaturated fatty acids in health and disease / D.S. Linn, W.F. Connor, D.P. Wolf, G.L. Anderson // J. Lipid. Res. – 1998. – Vol. 39. – P. 620 – 628.
8. Belch, J.J. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study/ J.J. Belch, D. Ansell, R. Madhok, A.O'Dowd, R.D. Sturrock // Ann. Rheum. Dis. – 1988. – Vol. 47. – P. 96 – 104.
9. Raederstorff, D. Antiinflammatory properties of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in phorbol ester induced mouse ear inflammation / D. Raederstorff, M.Pantze, H. Bachmann, U. Moser // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1996. – Vol. 111. – P. 284 – 290.
10. Fischer, S. Prostaglandin I3 is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid / S. Fischer, P. Weber // Nature (London). – 1984. – Vol. 307. – P. 165 – 168.
11. Dyerberg, J. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimoe / J. Dyerberg, H.O.S. Bang // Lancet. – 1979. – № 2. – P. 433 – 435.
12. James, M.J. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production / M.J.James, R.A.Gibson, L.G. Cleland // Amer. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71 (suppl.). – P. 343S – 348S.

13. Lee, T.H. Arachidonic acid metabolism by the 5-lipoxygenase pathway and the effects of alternative dietary fatty acids/ T.H. Lee, K.F. Austen // *Adv. Immunol.* – 1986. – Vol. 39. – P. 145 – 175.
14. Климов, А.Н. Липиды, липопротеины и атеросклероз/ А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – С-П: Питер, 1995. – С.3 – 68
15. Billman, G.E. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega 3 polyunsaturated fatty acid in dogs/ G.E. Billman, J.X. Kang, A. Leaf // *Circulation.* – 1999. – N.99. – P.2452-2457.
16. Kang, J.X. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na<sup>+</sup> channels by directly binding of the channel proteins/ J.X. Kang, A. Leaf // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 3542 – 3546.
17. Weylandt, K.H. Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free fatty acids rather than in phospholipids / K.H. Weylandt, J.X. Kang, A. Leaf // *Lipids.* – 1996. – Vol. 31. – P. 977 – 982.
18. Rosenberg, T.H. Fish food to calm the heart / T.H. Rosenberg // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1102 – 1103.
19. Лопухин, Ю.М. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров, Э.М. Коган. – М.: Медицина, 1983. – 150с.
20. Титов, В.Н. Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 в профилактике атеросклероза / В.Н. Титов // *Вопросы питания.* – 1999. – №3 – С.34 – 41.
21. Leaf, A. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids / A.Leaf, P.C.Weber // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318(9). – P. 549 – 557.
22. Harris, W.S. N-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies/W.S.Harris // *Am.J.Clin.Nutr.* – 1997. – N65, (5Suppl). – P. 164 – 165.
23. Effect of specific phospholipid molecular species incorporated in human platelet membranes on thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub> receptor / Y.Bagon [et al] // *J.Lipid Res.* – 1995. – N.36. – P. 47 – 56.
24. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia / W.S. Harris [et al] // *J. Cardiac Risk.* – 1997. – N.4. – P. 385 – 391.
25. U.S. Food and Drug Administration, Center for food safety and applied nutrition, office of seafood, mercury levels in seafood species. May 2001, Available at: [http://www.cfsan.fda.gov/nfrf/sea a mehd.html](http://www.cfsan.fda.gov/nfrf/sea%20mehd.html).
26. Рождественский. Д.А. Клиническая фармакология ω – 3 полиненасыщенных жирных кислот / Д.А. Рождественский, В.А. Бокий // *Медицинские новости.* – 2008. - №12. – С. 26 – 30.
27. Dyerberg. J. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimoes/ J.Dyerberg, H.O.Bang, N.Hjorne // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1975. – Vol. 28. – P. 958 – 966.
28. Kromann, N. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland / N.Kromann, A. Green // *Acta Med. Scand.* – 1980. – Vol. 208. – P. 401 – 406.
29. Kromhout, D. The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease / D.Kromhout, E.B.Bosschieter, C.de Lezenne Coulander // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 1205 – 1208.
30. Bang, H.O. The composition of food consumed by Greenland Eskimoes/ H.O. Bang, J. Dyerberg, N. Hjorne // *Acta Med. Scand.* – 1976. – Vol. 209. – P. 69 – 93.
31. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese / A. Hirai [et al] // *Lancet.* – 1980. - № 2. – P. 1132 – 1133.
32. Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases / Y. Kagawa [et al] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo).* – 1982. – Vol. 28. – P. 441 – 453.
33. Особенности жирнокислотного состава фосфатидилхолинов и сфингомиелинов липопротеидов низкой плотности плазмы крови коренных жителей Чукотки / Е.Н.Герасимова [и др.] // *Вопр. мед. химии.* – 1986. – Т. 32, № 2. – С. 66 – 72.
34. Kromann, N. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland/ N.Kromann, A.Green // *Acta Med. Scand.* – 1980. – Vol. 208. – P. 401 – 406.
35. Barter, P. CEPT and atherosclerosis / P.Barter // *Arteriosclerosis Thrombosclerosis vasc. Biology.* – 2000. – № 20. – P. 2029 – 2031.
36. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω-3 polyunsatu-

rated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial // Lancet. – 1999. – Vol. 384, № 9177. – P. 447 – 455.

37. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction/ R.Marchioli [et al] // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 16. – P. 1897 – 1903.

38. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology / S.G. Priori [et al] // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374 – 1450.

39. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial / L. Calo [et al] // J. Am Coll. Card, - 2005. – N45. – P.1723-1728.

40. XIV International Symposium on Atherosclerosis // [www.medscape.com](http://www.medscape.com).

41. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet - 2008 Volume 372, Issue 9645 – P.1223 – 1230

42. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. New Recommendations From the American Heart Association/ K. R. Etherton. [et al] // Atheroscler. Thromb. Vase Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 150 – 152.

*Поступила 06.11.2008 г.*

\*\*\*\*\*